

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 02/12/2023.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de São José do Rio Preto

DINIS CAINA KANDJAMBA

**Síntese e Atividade Antiproliferativa de Isocurcuminoides
Monocetônicos**

São José do Rio Preto

2021

DINIS CAINA KANDJAMBA

Síntese e Atividade Antiproliferativa de Isocurcuminoides Monocetônicos

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química junto ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto.

Financiadora: INAGBE

Orientador: Prof. Dr. Luís Octávio Regasini

Coorientador: Prof. Dr. Miguel D. da Rocha

São José do Rio Preto

2021

K16s

Kandjamba, Dinis Caina

Síntese e atividade antiproliferativa de isocurcuminoides monocetônicos.. / Dinis Caina Kandjamba. -- São José do Rio Preto, 2021
105 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto

Orientador: Luís Octávio Regasini

Coorientador: Miguel Divino da Rocha

1. Química. 2. Química Farmacêutica. 3. Câncer. 4. Curcumina. I. Título.

DINIS CAINA KANDJAMBA

Síntese e Atividade Antiproliferativa de Isocurcuminoides Monocetônicos

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química, junto ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto.

Financiadora: INAGBE

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Luís Octávio Regasini (Orientador)

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP

Prof.^a Dr^a. Hosana Maria Deboni

Universidade de São Paulo – USP, Ribeirão Preto

Prof. Dr. Alexandre Orsato

Universidade Estadual de Londrina

São José do Rio Preto

02/12/2021

*“Fui moço, e agora sou velho; más nunca vi
desamparado o justo, nem a sua descendência a mendigar
o pão. (Salmos 37 : 25)*

*Dedico este trabalho à minha querida esposa **Fernanda Kandjamba**, meus queridos filhos **Mateus, Afonso, Rocha, Benvinda e Dinis Caina Kandjamba**, aos meus pais, **Rita Júlia e Mateus Kandjamba (in memória)**, aos meus irmãos **Jacinto, Alberto, João, António e Job Kandjamba**.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu **Deus** todo poderoso, criador dos céus, da terra e das fontes das águas por conduzir a minha vida. Não sei o que seria de mim se o **Senhor** não estivesse comigo, a muito já estaria perecido. Faltam-me palavras para agradecê-lo por tantas bençãos em minha vida. O teu santo nome seja para sempre louvado.

À minha amada esposa **Fernada Dumbo Kandjamba**, por compartilhar comigo esses Dez anos com muita dificuldade, e não só, pela força e as orações que tem feito a meu favor. Muito obrigado.

Aos meus filhos, **Mateus, Afonso, Rocha, Benvinda e Dinis Kandjamba**. Obrigado por compreenderem esta minha ausência, más valeu muito.

Aos meus pais **Rita Júlia Nambonde e Mateus Kandjamba (in memória)**. A educação que passaram pra mim tem se refletindo tanto em minha vida. Agradeço imenso. Aos meus irmãos **Jacinto, João, António e Job Kandjamba**, agradeço muito a vocês por que sei que têm orado em meu favor.

Ao meu irmão **Mário Kandjamba (in memória)**. Quanta falta eu sinto, hei de lembrar sempre de ti. A morte é um intruso, mas agradeço à Deus pelo tempo que permitiu que convivêssemos junto.

Ao meu orientador, prof. Dr. **Luis Octávio Regasini**, pelos conhecimentos que tem passado a mim. Sei que ainda tenho limitações, os conhecimentos e ensinamentos que tenho recebido do professor tem me auxiliado tanto. Que Deus continue abençoando sua vida.

Ao meu coorientador, Dr. **Miguel Divino da Rocha**, muito obrigado por todos auxílios e conhecimentos que tem passado a mim. Agradeço por todo auxílio. Que Deus continue derramando bençãos para si.

Ao Instituto nacional de Gestão de Bolsas de Estudos de Angola (**INAGBE**), pela bolsa e auxílio financeiro concedido a mim, sem os quais não seria possível estar aqui no Brasil a fazer a formação.

À UNESP, por conceder vaga para a minha formação. Muito obrigado.

Ao Laboratório de Farmacologia e produtos marinhos da Universidade de São Paulo, em especial a Dra Leticia Vera Costa Lotufo, Dra. Bianca Del. B. Sahm e a Simone A. Teixeira.

Ao Dr. **Carlos Roberto Polaquini**, pelo auxílio e experiências que passou-me. Agradeço imenso.

Agradeço, em especial, à **Julyanna** e o **André** por todo apoio e amizade que deram a mim desde que eu cheguei aqui. Que Deus continue abençoando vocês.

Aos colegas e amigos do Laboratório de Antibióticos e Quimioterápicos - LAQ.

Reinaldo Theodoro, Rodrigo Lemos, Letícia Ribeiro, Lígia Rodrigues, Geovana Martinez, Graciele Ribeiro, Maria Eduarda, Maria Biatríz, Ana Luisa, Larissa Diniz, Gabriela Payão, Amábila, Vinicius Pianta, Álvaro Helena, Patrick e Olavo, pela amizade, auxílio, e colaboração. Levarei para sempre esta amizade.

RESUMO

O câncer é um conjunto de enfermidades caracterizadas pelo crescimento rápido e desordenado das células tumorais, sendo causador de numerosos danos para a saúde ao redor do mundo. Esforços múltiplos têm sido realizados no combate do câncer e também a busca por novas terapias mais eficazes tem sido constante. Contudo, apesar de vários tratamentos quimioterápicos para combater a neoplasia estar em desenvolvimento nos últimos anos, são enormes as buscas por novos agentes antineoplásicos que atuam contra as células tumorais, de formas a atenuarem os efeitos adversos do tratamento. A curcumina é um pigmento amarelo que está presente no açafrão, possui elevado espectro de atividades biológicas, entre as quais destaca-se a sua ação antineoplásica. Mas alguns fatores, químicos e farmacológicos, a exemplo da instabilidade química/fotoquímica e a baixa biodisponibilidade comprometem seu uso terapêutico. De formas a contornar esses desafios, estratégias têm sido feitas com objetivos de otimizar esses parâmetros, usando a permutação do fragmento β -dicetona, agente causador dessas limitações, pelo grupo monocarbonila, gerando assim, os análogos simplificados monocetônicos. Neste trabalho, foram planejados e sintetizados 20 análogos isocurcuminóidicos monocetônicos, com rendimento que variou entre 34% a 93%. Os análogos sintetizados foram caracterizados e confirmados por análise de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono-13. Dos análogos sintetizados, treze foram submetidos a análise de pureza, a qual variou entre 97% a 99%. O log *P* foi medido por HPLC com valores a variarem na faixa de 1,66 a 3,54. Os ensaios biológicos dos compostos sintetizados foram feitos contra células humanas HCT116. Por tanto, o uso de Isocurcuminóidicos monocetônicos permitiu inferir sobre a importância de curcuminoides para a atividade antiproliferativa.

Palavras-chaves: Curcumina. Curcuminoides. Análogos monocetônicos.

ABSTRACT

Cancer is a set of diseases characterized by fast and disordered growth of cells, causing numerous damages to health around the world. Multiple efforts have been used to combat the cancer and the search for new and more effective therapies have been constant. Therefore, despite the fact that several chemotherapy treatments to combat cancer have been under development in recent years, there are huge searches for new antineoplastic agents that act against tumor cells, in order to attenuate the adverse effects of the treatment. Curcumin is a yellow pigment that is present in turmeric, it has a high spectrum of biological activities, among which its antineoplastic action stands out. However, some chemical and pharmacological factors, such as chemical/photochemical instability and low bioavailability compromise its therapeutic use. In order to overcome these challenges, strategies have been developed with the objective of optimizing these parameters, using the replacement of β -diketone unit, the agent causing these limitations, by the monocarbonyl group, thus generating the simplified monoketone analogues. In this work, 20 monoketone Isocurcuminoids analogues were designed and synthesized, with reaction yields ranging from 34% to 93%. The synthesized analogues were characterized and confirmed by Hydrogen and Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance. Of the synthesized analogues, thirteen were subjected to purity analysis, which ranged from 97% to 99%. Log-P was measured by HPLC with values ranging in the range from 1.66 to 3.54. Biological assays of the synthesized compounds were performed against human HCT116 cells. Therefore, the use of monoketone isocurcuminoids allowed us to infer about the importance of curcuminoids for antiproliferative activity.

Keywords: Curcumin. Curcuminoid. Monoketonic analogues.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Estrutura química da Vimblastina (VBL), Vincristina (VCR) e paclitaxel.....	21
Figura 2.	Estrutura de curcuminoides isolado da <i>C. longa</i>	22
Figura 3.	Tautomerismo ceto-enólico da Curcumina: forma cetônica (5) e forma enólica (6)	23
Figura 4.	Possíveis modificações estruturais para criar analogos Curcumina.....	30
Figura 5.	Análogos monocetônicos com atividade biológica.....	31
Figura 6.	Análogos monocetônicos com atividade anticâncer.....	32
Figura 7.	Proposta de mecanismo de reação de condensação aldólica em catálise básica.....	43
Figura 8.	Proposta de mecanismo de reação de condensação aldólica em catálise ácida.....	44
Figura 9.	Espectro de RMN de ^1H do curcuminóide 1	46
Figura 10.	Espectro de RMN de ^{13}C do curcuminóide 1	47

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Planejamento molecular dos análogos monocetônicos contra espécies cancerosas	35
Esquema 2.	Reação geral de condensação aldólica para obtenção de isocurcuminoides.....	37
Esquema 3.	Rota sintética para obtenção dos análogos monocetônicos das séries I e II.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma.....	18
Tabela 2.	Rendimentos reacionais dos compostos sintetizados.....	40
Tabela 3.	Concentração inibitória média (CI50 - μM) e intervalo de confiança de 95% (IC95) das amostras testadas e doxorrubicina em linhagem de carcinoma colorretal (HCT 116). N=3.....	41
Tabela 4.	Inibição do crescimento celular (%) das substâncias submetidas para teste contra a linhagem de carcinoma de cólon (HCT-116).....	41
Tabela 5.	Análise de pureza HPLC	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

δ_H : deslocamento químico de hidrogênio

δ_C : deslocamento químico de carbono treze

s: singleto

d: duplete.

dd: duplo duplete

ddd: duplo duplo duplete

t: tripleto

Hz: Hertz

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

UV-Vis: Ultravioleta visível

J: constante de acoplamento.

ppm: parte por milhão

Acetone-*d*₆: acetona hexadeuterada

DMSO-*d*₆: dimetilsulfóxido hexadeuterado

IS : índice de seletividade.

RMN : Ressonância Magnética Nuclear

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.a (600 MHz; acetona- d_6).....	72
Anexo 1.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.a (150 MHz; acetona- d_6).....	72
Anexo 1.	Cromatograma HPLC do composto 13.a	73
Anexo 1.	Espectro UV-Vis do composto 13.a	73
Anexo 2.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.b (600 MHz; acetona- d_6).....	74
Anexo 2.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.b (150 MHz; acetona- d_6).....	74
Anexo 2.	Cromatograma HPLC do composto 13.b	75
Anexo 2.	Espectro UV-Vis do composto 13.b	75
Anexo 3.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.c (600 MHz; acetona- d_6).....	76
Anexo 3.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.c (150 MHz; acetona- d_6).....	76
Anexo 3	Cromatograma HPLC do composto 13.c	77
Anexo 3	Espectro UV-Vis do composto 13.c	77
Anexo 4.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.d (600 MHz; acetona- d_6).....	78
Anexo 4.	Cromatograma do composto 13.d	78
Anexo 4	Espectro UV-Vis do composto 13.d	79
Anexo 5	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.e (600 MHz; acetona- d_6).....	79
Anexo 5.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.e (150 MHz; acetone- d_6).....	80
Anexo 5.	Cromatograma do curcuminoide 13.e	80
Anexo 5.	Espectro UV-Vis do composto 13.e	81
Anexo 6.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.f (600 MHz; acetone- d_6).....	81
Anexo 6.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.f (150 MHz; acetone- d_6).....	82
Anexo 6.	Cromatograma do composto 13.f	82
Anexo 6.	Espectro UV-Vis do composto 13.f	83
Anexo 7.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.g (600 MHz; acetone- d_6).....	83
Anexo 8.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.h (600 MHz; acetone- d_6).....	84
Anexo 8.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.h (150 MHz; acetone- d_6)....	84
Anexo 9	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.i (600 MHz; CDCl_3).....	85
Anexo 9.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.i (150 MHz; CDCl_3).....	85
Anexo 9.	Cromatografia HPLC do composto 13.i	86
Anexo 9.	Espectro UV-Vis do composto 13.i	86
Anexo 10.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.j (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	87
Anexo 10.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.j (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$)	87
Anexo 10	Cromatograma HPLC do composto 13.j	88
Anexo 10	Espectro UV-Vis do composto 13.j	88
Anexo 11.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.k (600 MHz; acetone- d_6)	89
Anexo 11.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.k (150 MHz; acetone- d_6)	89
Anexo 11	Cromatograma HPLC do composto 13.k	90
Anexo 11	Espectro UV-Vis do composto 13.k	90
Anexo 12.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.l (600.MHz; $\text{DMSO}-d_6$)	91
Anexo 12.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.l (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$)	91
Anexo 13.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.m (600 MHz; CDCl_3)	92
Anexo 13.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.m (150 MHz; CDCl_3)	92
Anexo 13	Cromatograma HPLC do composto 13.m	93
Anexo 13	Espectro UV-Vis do composto 13.m	93
Anexo 14.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.n (600 MHz; CDCl_3)	94
Anexo 14.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.n (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$)	94
Anexo 14	Cromatograma HPLC do composto 13.n	95
Anexo 14	Espectro UV-Vis do composto 13.n	95
Anexo 15.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.o (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	96

Anexo 15.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.o (150 MHz;DMSO- d_6)	96
Anexo 16.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.p (600 MHz;DMSO- d_6)	97
Anexo 16.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.p (150 MHz;DMSO- d_6)	97
Anexo 16	Cromatografia do composto 13.p	98
Anexo 16	Espectro UV-Vis do composto 13.p	98
Anexo 17	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.q (600 MHz; DMSO- d_6)	99
Anexo 17	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.q (150 MHz; DMSO- d_6)	99
Anexo 18	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.r (600 MHz; DMSO- d_6)	100
Anexo 18	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.r (150 MHz; DMSO- d_6)	100
Anexo 19	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.s (600 MHz; CDCl_3)	101
Anexo 19	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.s (600 MHz; CDCl_3)	101
Anexo 19	Cromatograma HPLC do composto 13.s	102
Anexo 19	Espectro UV-Vis do composto 13.s	102
Anexo 20	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.t (600 MHz;DMSO- d_6)	103
Anexo 20.	Cromatograma HPLC do composto 13.t	103
Anexo 20	Espectro UV-Vis do composto 13.t	104

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17
1.1 Câncer.....	17
2. PRODUTOS NATURAIS.....	20
3. CURCUMA LONGA.....	21
3.1 Curcumina.....	23
3.2 Atividade Biológica Geral da curcumina.....	24
3.3 Atividade geral Antitumoral.....	26
3.4 Limitações Físico-Química.....	28
3.5 Modificação estrutural da curcumina.....	29
3.6 Análogos monocetônico de curcumina.....	30
4. OBJETIVOS.....	33
4.1 Objetivos Gerais.....	33
4.2 Objetivos Específicos.....	33
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	34
5.1 Planejamento molecular dos análogos monocetônicos.....	35
5.2 Reagentes e solventes.....	35
5.3 Sínteses dos curcuminoides.....	36
5.4 Purificação e identificação de análogos de Curcumina das séries I e II.....	37
5.5 Pureza dos curcuminoides por HPLC.....	37
5.6 Ensaio biológico de curcuminoides.....	38
5.7 Ensaio de citotoxicidade.....	38
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
6.1 Síntese e confirmação estrutural dos análogos monocetônicos da série I e II....	38
6.2 Resultados de ensaio de citotoxicidade.....	40
6.3 Mecanismo de reação.....	42

6.4 Confirmação estrutural dos análogos monocetônico de curcumina.....	45
7. CONCLUSÕES.....	56
8. REFERÊNCIAS.....	57
9. ANEXOS.....	71

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1. Câncer

O câncer é um grupo de doenças caracterizadas pela multiplicação anormal de células que se proliferam em diferentes partes do corpo humano. O câncer é uma doença que se propaga e por isso é muito temida ao redor do mundo (HESARI et al., 2018; KIM; ZHANG; LOZANO.,2015). A propagação do câncer é um processo evolutivo que termina como resultado de múltiplas mutações genéticas, o que promove alterações nos genes responsáveis por codificarem mecanismos de bloqueio da multiplicação celular (HESARI et al., 2018; KIM; ZHANG; LOZANO., 2015). Desta forma, as células mutadas podem penetrar em tecidos próximos ou distantes e até alastrar-se para outros órgãos, desenvolvendo assim tumores secundários (ALBERTS., 2017). O câncer pode surgir de qualquer tipo celular que perde sua capacidade homeostática, provocando uma proliferação descontrolada ou metástase (KURE et al., 2019). O câncer é considerado uma das doenças mais letais em muitos países do mundo, sendo a segunda causa de morte no Brasil (KIM; ZHANG; LOZANO., 2015; HESARI et al., 2018).

Em 2018 foram descritos 1,73 milhões de novos casos de câncer, com mais de 609.000 mortes nos Estados Unidos (SIEGE et al., 2018) E de acordo com o relatório divulgado pela American Cancer Society no ano de 2020, 1.806.590 novos casos de câncer foram estimados e diagnosticados, e 606.520 mortes projetadas a ocorrer no mesmo ano (SIEGE et al., 2020). Estimativas divulgada pela GLOBOCAN apontam 18,1 milhões de novos casos de câncer e 9,9 milhões de morte em 2020 em todo mundo, excetuando o câncer de pele não melanoma (SUNG et al., 2021).

Ainda, e segundo a GLOBOCAN, o câncer feminino passa a liderar esta lista nas estimativas, com um diagnóstico de 2,3 milhões de novos casos, correspondente a 11,7%, seguido do câncer de pulmão, (11,4%), câncer colorretal (10,0%), próstata (7,3%) e estômago (5,6%). O câncer de pulmão continua sendo a principal causa de morte por câncer, com uma estimativa de 1,8 milhão de mortes (18%), seguido por colorretal (9,4%), fígado (8,3%), estômago (7,7%) e mama feminina (6,9%) cânceres. O fardo global do câncer deverá ser de 28,4 milhões de casos em 2040, um aumento de 47% em relação a 2020, com um maior aumento nos países em transição (64% a 95%) devido as alterações demográficas, que poderão ocorrer e também pela ascendência de fatores de risco que possam estar associados à globalização e ao crescimento econômico insustentável. (BRAY et al., 2018; SUNG et al., 2021).

No Brasil, no ano de 2018, foram estimados cerca de 560 mil novos casos de câncer e

243 mil casos de morte. Os casos com maiores frequências foram: o câncer de pele, próstata, mama, colorretal, pulmão, e o câncer de estômago (GLOBOCAN., 2019). Foi estimado para o ano de 2019, 600 mil novos casos, com uma maior incidência no estado de São Paulo.

Esses dados demonstram que ainda há muito a ser realizado para lidar com o aumento do número de casos e morte por câncer, incluindo ações profiláticas, melhorias em vários setores da saúde pública, detecção precoce e tratamentos inovadores e eficientes (BRAY et al., 2018). Um terço das mortes ocorridas por câncer estão relacionados ao estilo de vida adotado pela população, incluindo ausência de atividades físicas, dieta não saudável, pouco consumo de frutas e vegetais, bem como o elevado consumo de álcool e tabaco (OPAS/OMS, 2020).

Autores descrevem que 70% das mortes por câncer são referentes à população de países de baixo e médio desenvolvimento. Deste total, 22% são devido a infecções, incluindo o vírus da hepatite C (HCV) e papilomavírus humano (HPV) (OPAS/OMS, 2020).

Segundo o INCA (2020), os tipos mais comuns de câncer (Tabela 1), são: câncer de próstata, câncer do pulmão, câncer de mama, câncer colorretal, câncer da pele e o câncer do estômago, enquanto os que mais acometem vidas são o cânceres de pulmão, colorretal, estômago, fígado e mama (INCA., 2020; BOUAOUN et al., 2016).

Tabela 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto câncer de pele do tipo não-melanoma

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%			Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e reto	20.520	9,1%			Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central	5.220	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA, 2020.

Vários são os fatores que contribuem no surgimento do câncer, como fatores externos e internos (ALMEIDA et al., 2005). Outros fatores estão relacionados com o ambiente, hábitos sociais e culturais, bem como com o estilo e hábitos de vida (MURAD et al, 1996; MARQUES & LOPES., 2015). Igualmente, as alterações que o homem vem provocando ao meio ambiente podem determinar diferentes tipos de câncer (SPENCER et al., 2001). Para contornar este caso, muitos esforços têm sido envidados de formas a diminuir o número de casos desta doença que

tem afligido muito a população mundial.

Assim, a busca por uma terapia eficiente foi necessária para dar acesso a um novo estilo de vida aos pacientes (TOMEH; HADIANAMREI; ZHAO., 2019). Segundo Kure e colaboradores (2019), o tratamento envolvendo a quimioterapia e radioterapia foi essencial e trouxe esperança aos pacientes diagnosticados com câncer (KURE et al., 2019). Para o tratamento dessa enfermidade, são utilizados três métodos principais. A quimioterapia, um método usado para destruir as células formadoras do tumor. A radioterapia que é usada em conjunto com a cirurgia para o incremento da eficiência do tratamento e a cirurgia, utilizada para a remoção de tumores (SPENCE et al, 2001; ALMEIDA et al., 2005).

Todavia, ainda existem muitos desafios a enfrentar visto que alguns tipos de câncer são muito resistentes aos fármacos (KLEIN et al, 2001). Este fato se deve a proliferação generalizada do câncer transformando-se numa metástase, a qual é considerada como um processo no qual as células tumorais capazes de invadir outros órgãos ou tecidos. Esse processo ocorre em diversas etapas complexas, com modificações morfofisiológicas e bioquímicas das células malignas (WEI et al., 2014). Por isso as células são capazes de deslocar para lugares próximos ou distantes por meio da circulação linfática e sanguínea, disseminando-se à outros órgãos (OPAS/OMS, 2020).

Os tumores metastáticos que geralmente afetam os diferentes órgãos são bastantes resistentes ao tratamento quimioterápico, ocasionando por vezes uma cirurgia dos diferentes tecidos (TAYLOR & ZADEH., 2017). Sendo assim, a literatura descreve a apoptose, conhecida como um mecanismo de morte celular um fenômeno pode regular o equilíbrio fisiológico entre a proliferação e a morte celular. Além disso, foi relatado a importância do apoptose na supressão de células cancerígenas (ANDREWS; FISHER; SKINNER-ADAMS, 2014). Portanto a apoptose tem um papel crucial no bloqueio da tumorigênese, por ser um potencial inibidor da progressão do câncer, formando um impedimento natural (ANDREWS; FISHER; SKINNER-ADAMS, 2014).

6. CONCLUSÃO

Foram sintetizados, purificados e confirmados RMN de ^1H e ^{13}C vinte análogos curcuminoides monocetônicos. Os rendimentos globais da síntese variaram entre 34% a 93%. Das vinte substâncias análogas sintetizadas, doze foram submetidas a análise de pureza com resultados entre 97% a 98 %. O $\log P$ foi determinado por HPLC e o resultado foi de 1,66 a 3,54. Até a última pesquisa feita na base de dados Scifinder, no dia 27/10/2021, verificou-se que todas as substâncias sintetizadas são novas entidades químicas. Os análogos isocurcuminoides sintetizados demonstraram ter efeitos citotóxicos, pois foram capazes de inibir o crescimento das células HCT116. Desta forma a curcumina pode ser considerada como potencial candidata para o desenvolvimento de fármacos, já que ela é capaz de destruir diferentes tipos de células tumorais. Por tanto, a partir da curcumina como protótipo, foi possível estruturar o planejamento e fazer a síntese de todos os análogos monocetônicos com algumas modificações.

7. REFERÊNCIAS

ADAPALA, Nagasuresh; CHAN, Marion M. Long-term use of an antiinflammatory, curcumin, suppressed type 1 immunity and exacerbated visceral leishmaniasis in a chronic experimental model. **Laboratory Investigation**, v. 88, n. 12, p. 1329-1339, 2008.

AGGARWAL, BHARAT B.; SUNG, BOKYUNG. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. **Trends in pharmacological sciences**, v. 30, n. 2, p. 85-94, 2009.

ALALWAN, H. et al. The anti-adhesive effect of curcumin on *Candida albicans* biofilms on denture materials. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, p. 659, 2017.

ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. Porto Alegre: Artmed, 2010.

ALIBEIK, F.; JAFARI, N.; KARIM, M.; DOGAHEH, H. P. Potent anti- less Polar Curcumin analogues on gastric Adenocarcinoma and esophageal Squamous Cell Carminoma Cells, 2017.

ALMARAJ, A.; PIUS, A.; SREERAG, G.; SREERAJ, GOPI. Biological Activities of Curcuminoids, other biomolécules from Tumeric and their derivatives. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, 2016.

ALMEIDA, L.V. et al. Câncer e Agentes Antineoplásicos Ciclo-Celular Específicos e Ciclo-Celular Não Específico Que Interagem Com o DNA: Uma Introdução. **Química Nova**, v. 28, N. 1, p.118-129, 2005.

ALOK, A.; SINGH, I.D.; SINGH, S.; KESHORE, M.; and JHA, P. C.; Curcumin Pharmacological Actions and its Role in Oral Submucous Fibrosis: A Review. **Journal of Clinical & Diagnostic Research**, 2015.

ALONSO, J. Curcuma. In: ALONSO, J. **Tratado de Fitofarmácós e Nutracêuticos**. São Paulo: A C Farmacêutica, p. 364 – 373, 2016.

AMMON, HPT; WAHL, M. A. Pharmacology of *Curcuma longa*. **Planta medica**, v. 57, n. 1, p. 1-7, 1991.

ANAND, P.; KUNNUMAKKARA, A. B.; NEWMAN, R. A.; AGGRWAL, B.B.; Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. **Journal of Molecular Pharmaceutics** vol. 4, no 6, 2007.

ARUN, N.; NALINI, N. Efficacy of turmeric on blood sugar and polyol pathway in diabetic albino rats. **Plant foods for human nutrition**, v. 57, n. 1, p. 41-52, 2002.

ASAI, Akira; MIYAZAWA, Teruo. Dietary curcuminoids prevent high-fat diet–induced lipid accumulation in rat liver and epididymal adipose tissue. **The Journal of nutrition**, v. 131, n. 11, p. 2932-2935, 2001.

AYUSSO, G. M. **Síntese e avaliação de análogos monocetônicos de curcumina como potenciais agentes contra a tuberculose**. 2019

BHAT, A., Mahalakshmi, A. M., Ray, B., Tuladhar, S., Hediya, T. A., Manthiannem, E, & Sakharkar, M. K.: Benefits of curcumin in brain disorders. **Bio Factors**, 45(5), 666-689, 2019.

BORGES, Gabriel Alvares et al. In vivo and in vitro effects of curcumin on head and neck carcinoma: A systematic review. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 46, n. 1, p. 3-20, 2017.

BOUAOUN, L., et al., TP53 Variations in Human Cancers: New lessons from the IARC TP53 database and genomics data. **Human Mutation**, v. 37, n. 9, p.865-76, 2016.

Braun-Sand, S. B., & Peetz, M: Inosine monophosphate dehydrogenase as a target for antiviral, anticancer, antimicrobial and immunosuppressive therapeutics. **Future medicinal chemistry**, p. 81-92, 2010.

BRAY, Freddie et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

BYKOV, V.J., et al., Reactivation of mutant p53 and induction of apoptosis in human tumor cells by maleimide analogs. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 34, p. 30384-91, 2005.

BYKOV, V.J., et al., Reactivation of mutant p53 and induction of apoptosis in human tumor cells by maleimide analogs. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 34, p. 30384-91, 2005.

BYKOV, V.J.; WIMAN, K.G. Mutant p53 reactivation by small molecules makes its way to the clinic. **FEBS Letters**, v. 16, n. 588, p. 2622-7, 2014.

CARROLL, Robert E. et al. Phase II a clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. **Cancer prevention research**, v. 4, n. 3, p. 354-364, 2011.

CHAN, Marion Man-Ying; ADAPALA, Naga Suresh; FONG, Dunne. Curcumin overcomes the inhibitory effect of nitric oxide on Leishmania. **Parasitology research**, v. 96, n. 1, p. 49-56, 2005.

CHEN, Jih-Jung et al. New sesquiterpenoids and anti-platelet aggregation constituents from the rhizomes of *Curcuma zedoaria*. **Molecules**, v. 21, n. 10, p. 1385, 2016.

CHEN, P.; WANG, H.; YANG, F.; CHEN, H.; HE, W.; WANG, J. Curcumin Promotes Osteosarcoma Cell Death by Activating miR-125 ERRalpha Signal Pathway. **J. Cell. Biochem.** 2017.

CHENG, Z.J.; KUO, S.C.; CHAN, S.C.; KO, F.N.; TENG, C.M. Antioxidant properties of butein isolated from *Dalbergia odorifera*. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1392, p. 291-299, 1998.

CHIMENTI, Franco et al. Monoamine oxidase isoform-dependent tautomeric influence in the recognition of 3, 5-diaryl pyrazole inhibitors. **Journal of medicinal chemistry**, v. 50, n. 3, p. 425-428, 2007.

CHIMENTI, Franco et al. Synthesis, molecular modeling studies and selective inhibitory activity against MAO of N1-propanoyl-3, 5-diphenyl-4, 5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives. **European journal of medicinal chemistry**, v. 43, n. 10, p. 2262-2267, 2008.

CORELLI, F.; MANETTI, F.; TAFI, A.; CAMPIANI, G.; NACCI, V. BOTTA, M. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, p. 125, 1995.

CURINI, M.; EPIFANO, F.; GENOVESE, S.; MARCOTULLIO, M. C.; MENGHINI, L. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 6, p. 571, 2006.

DASKALOPOULOU, Stella S. et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 31, n. 5, p. 549-568, 2015

DARWISH, S. et al. Cyclic peptide conjugate of curcumin and doxorubicin as an anticancer agent. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 49, p. 4617–4622, 2017.

DI MARTINO, R. M. C. et al. Versatility of the curcumin scaffold: Discovery of potent and balanced dual BACE-1 and GSK-3 β inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, n. 2, p. 531–544, 2016.

DORAI, Thambi; AGGARWAL, Bharat B. Role of chemopreventive agents in cancer therapy. **Cancer letters**, v. 215, n. 2, p. 129-140, 2004.

DUBEY, S. K. et al. Design, synthesis and characterization of some bioactive conjugates of curcumin with glycine, glutamic acid, valine and demethylenated piperic acid and study of their antimicrobial and antiproliferative properties. **European journal of medicinal chemistry**, v. 43, n. 9, p. 1837–46, set. 2008.

DURGAPRASAD, S.; PAI, C. Ganesh; ALVRES, Jose Filipe. A pilot study of the antioxidant effect of curcumin in tropical pancreatitis. **Indian Journal of Medical Research**, v. 122, n. 4, p. 315, 2005.

DUVOIX, A. et al. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. **Cancer letters**, v. 223, n. 2, p. 181–90, 8 jun. 2005.

FADUS, M. C. et al. Curcumin: An age-old anti-inflammatory and anti-neoplastic agent. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 7, n. 3, p. 339–346, 2017.

FANG, C.-L.; AL-SUWAYEH, S. A.; FANG, J.-Y. Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) for Drug Delivery and Targeting. **Recent Patents on Nanotechnology**, v. 7, n. 1, 2013.

FEITOZA, LAIS QUELEN; DE SOUZA TERRA, FÁBIO; GRASSELLI, Cristiane da Silva Marciano. Plantas Medicinais e seus Compostos com Potencial Terapêutico no Tratamento do Câncer: Revisão Integrativa. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 67, n. 1, 2021.

GÓMEZ-ESTACA, J. et al. Improving antioxidant and antimicrobial properties of curcumin by means of encapsulation in gelatin through electrohydrodynamic atomization. **Food Hydrocolloids**, v. 70, p. 313–320, 2017.

GOVINDARAJ, P.; KANDASUBRAMANIAN, B.; KODAM, K. M. Molecular interactions and antimicrobial activity of curcumin (*Curcuma longa*) loaded polyacrylonitrile films. **Materials Chemistry and Physics**, v. 147, n. 3, p. 934–941, out. 2014.

GRANDI, T. S. M. **Tratado das plantas medicinais**: Mineiras, Nativas e Cultivadas Belo Horizonte: Adaequatio Estúdio, 2014. p. 1076-1077.

GRASSO, E, C; Aoyama, E, M; Furlan, M, R: **Revista Eletrônica Thesis, São Paulo**, ano XIV, n.28, p.117-129, 2º semestre, 2017.

GRIVICICH, I.; REGNER, A.; ROCHA, A. B. Morte Celular por Apoptose. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 3, p. 335-343, 2007.

GURNANI, N. et al. Natural products: source of potential drugs. **Afr J Basic Appl Sci**, v. 6, n. 6, p. 171-186, 2014

.

Edrada-Ebel, R. & Quinn, R. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. **Nat Rev Drug Discov** 14, 111–129 (2015).

HESARI, Amir Reza et al. Tumor-derived exosomes: Potential biomarker or therapeutic target in breast cancer? **Journal of cellular biochemistry**, v. 119, n. 6, p. 4236-4240, 2018.

HE, Zhen-Yu et al. Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin. **Cancer investigation**, v. 29, n. 3, p. 208-213, 2011.

HIRAKI, M., et al., Small-Molecule Reactivation of Mutant p53 to Wild-Type-like p53 through the p53-Hsp40 Regulatory Axis. **Chemistry & Biology**, v. 22, n. 9, p. 1206-16, 2015.

IDE, Hisamitsu et al. Combined inhibitory effects of soy isoflavones and curcumin on the production of prostate-specific antigen. **The Prostate**, v. 70, n. 10, p. 1127-1133, 2010.

JAISWAL, M., DUDHE, R., & SHARMA, P. K. (2015). Nanoemulsion: and advanced mode of drug delivery system. **3 Biotech**, 5(2), 123-127.

LAI, Ching-Shu, Chi-Tang HO a Min-Hsiung PAN. The Cancer Chemopreventive and Therapeutic Potential of Tetrahydrocurcumin. **Biomolecules**. 2020

KESHARWANI, P.; BANERJEE, S.; PADHYE, S.; SARKAR, F.H.; Iyer, A.K. Parenterally administrable nano-micelles of 3,4-difluorobenzylidene curcumin for treating pancreatic cancer. **Colloids Surf. B Biointerfaces** 2015.

KAKARALA, MADHURI et al. Targeting breast stem cells with the cancer preventive compounds curcumin and piperine. **Breast cancer research and treatment**, v. 122, n. 3, p. 777-785, 2010.

KESHARWANI, P.; BANERJEE, S.; PADHYE, S.; SARKAR, F.H.; IYER, A.K. Parenterally administrable nano-micelles of 3,4-difluorobenzylidene curcumin for treating pancreatic cancer. **Colloids Surf. B Biointerfaces** 132, 138–145, 2015.

KHAN, W. H.; RATHOD, V. K. Process intensification approach for preparation of curcumin nanoparticles via solvent-nonsolvent nanoprecipitation using spinning disc reactor. **Chemical Engineering and Processing: Process Intensification**, v. 80, p. 1–10, 2014.

KHERADMANDNIA, S. et al. Preparation and characterization of ketoprofen-loaded solid lipid nanoparticles made from beeswax and carnauba wax. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 6, n. 6, p. 753–759, 2010.

KHOR, YH; GLASPOLE, I; GOH, NSL. Therapeutic burden in interstitial lung disease: Lessons to learn. **Official journal of the Asian Pacific Society Respiriology**, 2019.

KIM, D. C., Ku, S. K., & BAE, J. S : Anticoagulant activities of curcumin and its derivative. **Biochemistry and Molecular Biology reports**. 2012

KIM, M.P.; ZHANG, Y.; LOZANO, G. Mutant p53: Multiple Mechanisms Define Biologic Activity in Cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 5, p. 1-6, 2015.

KLEIN EA, THOMPSON IM, LIPPMAN SM, GOODMAN PJ, ALBANES D, TAYLOR PR E COLTMAN C. SELECIONE: o próximo ensaio de prevenção do câncer de próstata. Ensaio de prevenção do câncer de selênio e vitamina E. **Journal of Urology**, 2001

KUNNUMAKKARA, Ajaikumar B. et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. **British journal of pharmacology**, v. 174, n. 11, p. 1325-1348, 2017.

KURE, B. Taliya et al. Herbal therapeutics for cancer control: an overview. **GSC Biological and Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 1, p. 015-023, 2019.

LAL, J. et al. Biological activity, design, synthesis and structure activity relationship of some novel derivatives of curcumin containing sulfonamides. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 64, p. 579–588, jun. 2013.

LEE, J. et al. The Fas system, a regulator of testicular germ cell apoptosis, is differentially up regulated in sertoli cells versus germ cell injury of the testis. **Endocrinology**, v.140, n. 2, p. 852-858, 1999.

LEVINE, A.J. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. **Cell**. v. 88, n. 3, p. 323-331, 1997.

LI, Cuiqin et al. Scavenging ability of dendritic PAMAM bridged hindered phenolic antioxidants towards DPPH and ROO free radicals. **RSC advances**, v. 7, n. 4, p. 1869-1876, 2017.

LIMA, Ester Oliveira Angelo de. **Curcuma longa L.: uma revisão sobre composição química e atividades biológicas in vitro**: - 2020. 29f.:

LIMA, Felipe Teixeira et al. The curcumin analog CH-5 exerts anticancer effects in human osteosarcoma cells via modulation of transcription factors p53/Sp1. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 7, p. 1909, 2018.

LIANG, GUANG et al. Exploration and synthesis of curcumin analogues with improved structural stability both in vitro and in vivo as cytotoxic agents. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 17, n. 6, p. 2623-2631, 2009.

LIU, K. et al. Design and biological characterization of hybrid compounds of curcumin and thalidomide for multiple myeloma. **Organic & Biomolecular Chemistry**, Cambridge, v. 11, n. 29, p. 4757-4763, 2013a.

LORENZI, H.; MATOS, A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. 2. Ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008. p. 541-542.

MAYAKI A MUHAMMAD, OYINLOYE G YEMISI, DAUDA J MICHAEL, AYENI A WEMIMO e ABDULKADDIR SAYYADI:Terapêutica à base de ervas para o controle do câncer: uma visão geral. **GSC Biological and Pharmaceutical Sciences**, 9 (1), 15-23, 2019.

MARQUES, JOÃO PAULO; LOPES, GISELY CRISTINY. Alcaloides como agentes antitumorais: considerações químicas e biológicas. **Revista Uningá Review**, v. 24, n. 1, 2015.

MOGHTADERI, H., SEPEHRI, H., & ATTARI, F., . Combination of arabinogalactan and curcumin induces apoptosis in breast cancer cells in vitro and inhibits tumor growth via overexpression of p53 level in vivo. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 88, 582–594, 2017.

MORETES, D. N., & GERON, V. L. M. G.: Os benefícios medicinais da Curcuma longa L. (açafão da terra). **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, 10(1106-114.), 2019.

MURAD, André Márcio; KATZ, Artur. Oncologia: bases clínicas do tratamento. In: **Oncology: bases clínicas do tratamento**. 1996. p. 435-435.

NAGAHAMA, K.; UTSAMI, T.; MAEKAWA, S.; OYAMA, N.; KAWAKAMI, J. Discovery of new function of Curcumin wich enhances its Anticancer Therapeutic Potency. **Sci. Rep**, 630962, 2016.

NAIDU, K. Akhilender; THIPPESWAMY, N. B. Inhibition of human low-density lipoprotein oxidation by active principles from spices. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 229, n. 1, p. 19-23, 2002.

NATARAJAN, Chandramohan; BRIGHT, John J. Curcumin inhibits experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 signaling through Janus kinase-STAT pathway in T lymphocytes. **The Journal of Immunology**, v. 168, n. 12, p. 6506-6513, 2002.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019 . **Journal of Natural Products**, v. 83, p.770–803, 2020.

NISHIYAMA, Tozo et al. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. **Journal of Agricultural and food Chemistry**, v. 53, n. 4, p. 959-963, 2005.

NOSRATZEHI, Tahereh et al. The comparison of the effect of curcumin with nystatin on inhibition level of *Candida albicans*. **Journal of experimental pharmacology**, v. 11, p. 93, 2019.

OLIVEIRA, H. C. et al. Peptides derived from a phage display library inhibit adhesion and protect the host against infection by *Paracoccidioides brasiliensis* and *Paracoccidioides lutzii*. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, p. 509, 2016.

OLIVIER, M.; HOLLSTEIN, M.; HAINAUT, P. TP53 Mutations in Human Cancers: Origins, Consequences, and Clinical Use. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 2, n.1, 2010.

PANCHATCHARAM, Manikandan et al. Curcumin improves wound healing by modulating collagen and decreasing reactive oxygen species. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 290, n. 1, p. 87-96, 2006

PINTO, Juliana Guerra et al. In vitro evaluation of photodynamic therapy using curcumin on *Leishmania major* and *Leishmania braziliensis*. **Lasers in medical science**, v. 31, n. 5, p. 883-890, 2016.

POLAQUINI, C. R. et al. Antibacterial activity of 3,3'-dihydroxycurcumin (DHC) is associated with membrane perturbation. **Bioorganic Chemistry**, v. 90, p. 103031, 2019.

POLAQUINI, C. R. et al. Antibacterial and antitubercular activities of cinnamylideneacetophenones. **Molecules**, v. 22, n. 10, p. 1685, 2017.

POLAQUINI, CARLOS ROBERTO. **Análogos monocetônicos de Curcumina: Síntese e atividade antixanthomonas citrip subsp. Citric Candida**, 2020.

PRASAD, S.; TYAGI, A.K.; AGGARWAL, B.B. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: **The golden pigment from golden spice. Cancer Res. Treat.** 46, 2–18, 2014.

QI, M., et al., DNAJB1 stabilizes MDM2 and contributes to cancer cell proliferation in a p53-dependent manner. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1839, n.1, p. 62-69, 2014.

RAMASAMY, T.S.; AYOB, A.Z.; MYINT, H.H.; THIAGARAJAH, S.; Amini, F. Targeting colorectal cancer stem cells using curcumin and curcumin analogues: **Insights into the mechanism of the therapeutic efficacy**. **Cancer Cell Int.** v n. 15, 96. 2015.

RAMESH, W. T. ; PAUL, MANOJI. ; MANIKANTA, K. GIRIHS. Structure and Morphological Studies of Curcuminoids and Curcuminoids Mixture K. S. **Journal of Crystal Growth**, 544, 2020.

SALEHEEN, Danish et al. Latent activity of curcumin against leishmaniasis in vitro. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 25, n. 3, p. 386-389, 2002.

SHADFAN, M.; LOPEZ-PAJARES, V.; YUAN, Z. M. MDM2 and MDMX: Alone and together in regulation of p53. **Translational Cancer Research**, v.1, n. 2, p. 88-89, 2012.

SHARMA, R. A.; GESCHER, A. J.; STEWARD, W. P. Curcumin: the story so far. **European journal of cancer**, v. 41, n. 13, p. 1955-1968, 2005.

SHARMA, Monika et al. Antifungal curcumin induces reactive oxygen species and triggers an early apoptosis but prevents hyphae development by targeting the global repressor TUP1 in *Candida albicans*. **Bioscience reports**, v. 30, n. 6, p. 391-404, 2010.

SHEER, C.J. 2000. The Pezcoller lecture: cancer cell cycles revisited. **Cancer Research**, v.60, n. 14, p. 3689-3695, 2000.

SHETTY, Dinesh et al. Eliminating the heart from the curcumin molecule: monocarbonyl curcumin mimics (MACs). **Molecules**, v. 20, n. 1, p. 249-292, 2015.

SIEGEL, R. L., MILLER, K. D., & JEMAL, A. (2018). Cancer statistics, 2018. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 68(1), 7–30, 2018.

SIEGEL, Rebecca L.; MILLER, Kimberly D.; JEMAL, Ahmedin. Cancer statistics, 2020. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 70, n. 1, p. 7-30, 2020.

SILVA FILHO, Carlos RM et al. Avaliação da bioatividade dos extratos de cúrcuma (*Curcuma longa* L., Zingiberaceae) em *Artemia salina* e *Biomphalaria glabrata*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, p. 919-923, 2009.

SILVA, I. C. et al. Evaluation of cytotoxic, apoptotic, mutagenic, and chemopreventive activities of semi-synthetic esters of gallic acid. **Food and Chemical Toxicology**, v. 105, p. 300-307, 2017.

SUETH-SANTIAGO, V. et al. Curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: Introspecções sobre química e atividades biológicas. **Química Nova**, v. 38, n. 4, p. 538–552, 2015.

SUNG, Hyuna et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

SUN, MIN et al. Advances in nanotechnology-based delivery systems for curcumin. **Nano-medicine**, v. 7, n. 7, p. 1085-1100, 2012.

SUSANA, M. C. **Curcumina: propriedades biológicas e aplicações terapêuticas** 2018.

TAKETANI, K. Key role of ATF3 in p53-dependent DR5 induction upon DNA damage of human colon cancer cells. **Oncogene**, v. 31, n.17, p.2210-2221, 2012.

TAKEUCHI, AKIKAZU PEREIRA. Caracterização antimicrobiana de componentes do açafrão (*curcuma longa* l.) e elaboração de filmes ativos com montmorilonita e óleo resina de açafrão (Dissertação de mestrado). **Universidade Federal de Goiás, Goiânia**, 2012.

TALIB, W. H.; AT-HADID, S. A.; ALI, M. B.W.; AL- YASARI I. H.; ALI, MR.A.; Role of Curcumin in regulating p53 in breast Cancer: na overview of the mechanism action, 2018.

TAYLOR WF and JABBARZADEH E. The use of natural products to target cancer stem cells; **American Journal of Cancer Research**, 7(7), 1588-1605, 2017.

THEPPAWONG, Atiruj et al. Synthetic strategies in curcumin chemistry focused on anticancer applications. **ARKIVOC**, p. 257-305, 2020.

TOMEH, MHD ANAS; HADIANAMREI, ROJA; ZHAO, XIUBO. A Review of Curcumin and Its Derivatives as Anticancer Agents. **International Journal of Molecular Science**. **20**, **1033**, **2019**.

TUORKEY, M. J. Curcumin a potent Cancer preventive agent: Mechanism of Cancer cell killing. **Intervention Medicine & Applied Science**, vol. 6 (4), pp 139-146, 2014.

VOGELSTEIN, B.; LANE, D.; LEVINE, A.J. Surfing the p53 network. **Nature**, v. 408, p.307–310, 2000.

WANG, R. et al. Synthesis and evaluation of 1,7-diheteroarylhepta-1,4,6-trien-3-ones as curcumin-based anticancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 110, p. 164–180, 2016.

WEBER, Manuel; FREY, Wolfgang; PETERS, Rene. Catalytic Asymmetric Synthesis of Spirocyclic Azlactones by a Double Michael-Addition Approach. **Chemistry–A European Journal**, v. 19, n. 25, p. 8342-8351, 2013.

WEI, S., et al., The activating transcription factor 3 protein suppresses the oncogenic function of mutant p53 proteins. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 289, n. 13, p. 8947-59, 2014.

WONG, R. S. Apoptosis in Cancer : from pathogenesis to treatment. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, 2011.

YAN, Chunhong et al. Activating transcription factor 3, a stress sensor, activates p53 by blocking its ubiquitination. **The EMBO journal**, v. 24, n. 13, p. 2425-2435, 2005.

YIN, Song et al. Synthesis and anticancer activity of mono-carbonyl analogues of curcumin. **Journal of Cancer Therapy**, Vol.4 no.1, 2013.

ZHAO, Chengguang; LIU, Zhiguo; LIANG, Guang. Promising curcumin-based drug design: mono-carbonyl analogues of curcumin (MACs). **Current pharmaceutical design**, v. 19, n. 11, p. 2114-2135, 2013.

ZOROFCHIAN MOGHADAMTOUSI, Soheil et al. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. **BioMed research international**, v. 2014, 2014.